

SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE PIRRÓIS 3-NITROALQUIL-N-SUBSTITUÍDOS CATALISADA POR ANO

VIVIANE T. MENA¹; LUIZ H. DAPPER²; MARCIO S. SILVA³; FILIPE PENTEADO⁴; EDER JOÃO LENARDÃO⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – tessmervivi@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – luizdapper@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas – marciosasi11@gmail.com

⁴Universidade Federal de Santa Maria – filipe.penteado@ufsm.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – lenardao@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A Química Verde tem se mostrado uma poderosa ferramenta para o desenvolvimento de processos químicos sustentáveis, fornecendo diretrizes que possibilitam a adoção de abordagens ambientalmente amigáveis com base em seus doze princípios. Assim, ela desempenha um importante papel na implementação de novas tecnologias na indústria química, contribuindo para o atingimento dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentáveis (ODS) da Agenda 2030 e garantindo a proteção do Planeta e seus recursos naturais.¹⁻³

Nesse contexto, as reações do tipo multicomponente são uma estratégia importante para o desenvolvimento de processos químicos mais limpos, pois envolvem o uso simultâneo de pelo menos três reagentes em um único frasco, levando ao produto desejado, com ou sem a formação de intermediários. Entre suas diversas vantagens, esta classe de reações evita processos de derivatização, eliminando a necessidade de isolar intermediários, o que melhora a economia atômica e reduz a geração de resíduos.⁴⁻⁵

O pirrol é um heterociclo de grande relevância, tanto na pesquisa científica quanto na indústria, atuando como um componente estrutural crucial em diversas moléculas bioativas e se fazendo presente em uma ampla gama de medicamentos mundialmente comercializados. Sua obtenção pode ser realizada de forma eficiente pela metodologia de condensação de Paal-Knorr, um método relativamente simples e eficaz que utiliza aminas primárias e 1,4-dicetonas como materiais de partida.⁶⁻⁷

Além disso, os nitroalcanos também representam uma classe valiosa de compostos, sendo aplicados, tanto como intermediários em síntese orgânica quanto como moléculas bioativas, como por exemplo, sendo utilizadas no tratamento de infecções do trato urinário.⁸ Há muitos métodos na literatura para a obtenção de nitroalcanos, entretanto vários deles envolvem metodologias pouco sustentáveis, utilizando oxidantes e bases fortes, por exemplo.⁹⁻¹⁰ Assim, torna-se necessário o desenvolvimento de novas abordagens ambientalmente mais amigáveis para a obtenção desses compostos.

Nesse contexto, buscando uma proposta alinhada com os princípios da Química Verde, o oxalato amoniaco de níbio (ANO) tem se destacado como um catalisador acessível, abundante, de fácil manuseio e baixa toxicidade. Ele pode atuar como um ácido de Lewis e assim demonstra-se uma alternativa sustentável para diversas reações químicas.¹¹ Com base no que foi exposto, o objetivo do presente trabalho é a síntese de pirróis 3-nitroalquil-N-substituídos, via uma abordagem multicomponente e utilizando ANO como um catalisador alternativo, através de uma metodologia que vá ao encontro dos princípios da Química Verde.

2. METODOLOGIA

- Síntese de 2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-ariletil)-1-aril-pirróis (**4a-t**)

Em um tubo de ensaio foram adicionados o derivado de anilina **1a-d** (0,6 mmol), hexano-2,5-diona **2** (0,6 mmol), o nitroestireno **3a-e** (0,3 mmol), ANO (1 mol%) e EtOH (1 mL). O tubo foi selado, e a mistura resultante foi vigorosamente agitada em um banho de óleo a 78 °C por 24 h. Após esse tempo, a mistura foi concentrada sob vácuo e o bruto da reação purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) empregando uma mistura de hexano/acetato de etila (97:3) como eluente.

- Síntese de 2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-ariletil)-1-butil-pirróis (**4u-y**)

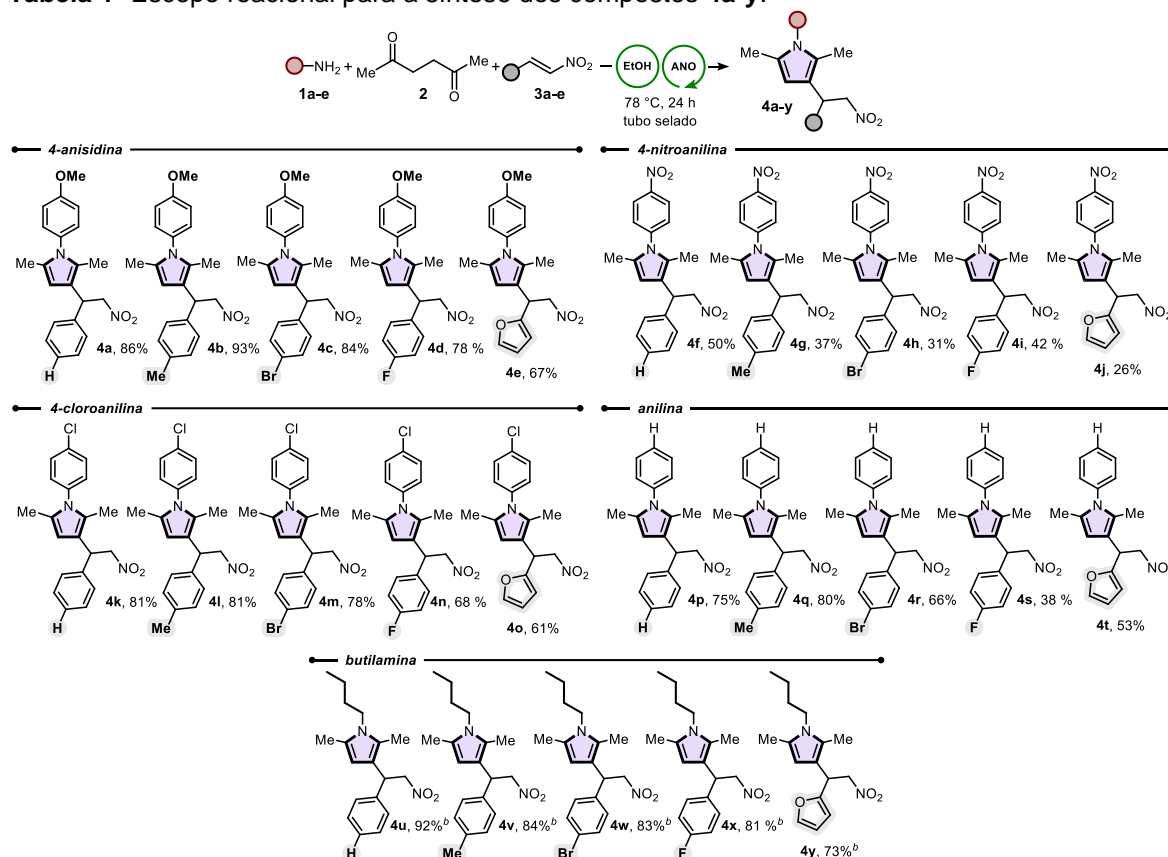
Em um tubo de ensaio foram adicionados a butilamina **1e** (0,6 mmol), hexano-2,5-diona **2** (0,6 mmol), ANO (1 mol%) e EtOH (1 mL). O tubo foi selado, e a mistura foi vigorosamente agitada em um banho de óleo a 78 °C por 15 h. Após esse tempo, o nitroalceno **3a-e** (0,3 mmol) foi adicionado, o tubo foi selado novamente, e a mistura resultante foi agitada na mesma temperatura por mais 24 h. Então, o bruto foi concentrado sob vácuo e purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) empregando uma mistura de hexano/acetato de etila (97:3) como eluente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o objetivo de explorar uma estratégia multicomponente para a síntese de 3-nitroalquil-pirróis *N*-substituídos, a investigação começou com a determinação das melhores condições para a preparação do 1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-pirrol **4a**. Inicialmente, foi realizado um estudo exploratório para analisar a estequiometria ideal entre os reagentes e o solvente mais apropriado para promover a reação. Após definir esses parâmetros, um desenho de experimentos (DoE) foi elaborado para avaliar a quantidade ideal de catalisador e o efeito da temperatura sob o rendimento reacional. Um planejamento fatorial completo em três níveis com dois fatores foi realizado, utilizando o software Statistica 7.0® para a análise dos resultados. Portanto, como resultados destes experimentos, as condições ideais para essa reação foram estabelecidas como 0,6 mmol do derivado da amina **1**, 0,6 mmol de hexano-2,5-diona **2**, 0,3 mmol de nitroalceno **3** e 1 mol% de ANO a 78 °C em um tubo selado por 24 horas.

Tendo em vista a melhor condição reacional, uma série de produtos puderam ser obtidos aplicando a metodologia desenvolvida. Para isso, foi realizada a variação de exemplos utilizando combinações de cinco aminas primárias com características distintas (4-anisidina **1a**, 4-nitroanilina **1b**, 4-cloroanilina **1c**, anilina sem substituinte **1d** e a butilamina **1e**), e as mesmas foram reagidas com uma combinação de cinco diferentes nitroalcenos (β -nitroestireno sem substituinte **3a**, 4-metil- β -nitroestireno **3b**, 4-bromo- β -nitroestireno **3c**, 4-flúor- β -nitroestireno **3d** e o (E)-2-(2-nitrovinil)furano **3e**) e hexano 2,5-diona **2**. Com isso, 25 pirróis nitroalquil-*N*-substituídos foram obtidos com rendimentos de até 93% (Tabela 1).

Tabela 1- Escopo reacional para a síntese dos compostos **4a-y**.



^a Condições racionais: Uma mistura da anilina **1** (0,6 mmol), hexano-2,5-diona **2** (0,6 mmol), nitroalceno **3** (0,3 mmol) e ANO (1 mol%) em EtOH (1 mL) foi agitada a 78 °C pelo tempo indicado. Os rendimentos isolados foram determinados após purificação por coluna cromatográfica. ^b Reação *one-pot* em duas etapas: primeiro, uma mistura da butilamina **1e** (0,6 mmol), hexano-2,5-diona **2** (0,6 mmol) e ANO (1 mol%) em EtOH (1 mL) foi agitada a 78 °C por 15 h. Após, o nitroalceno **3** (0,3 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por mais 24 h a 78 °C.

Além da ampla gama de substratos sintetizados, a aplicabilidade do método foi satisfatoriamente demonstrada por meio de um experimento em larga escala, onde a reação foi aumentada em 10 vezes, obtendo 79% de rendimento do produto **4a**. Ademais, testes de reutilização do catalisador também foram realizados, demonstrando boa eficiência após até cinco ciclos catalíticos. Por fim, a redução do grupo nitro do produto **4a** a uma amina primária, um núcleo de grande interesse farmacológico, foi realizada com sucesso, evidenciando ainda mais a versatilidade e a relevância da metodologia desenvolvida.

4. CONCLUSÕES

Portanto, a aplicação do ANO em reações do tipo multicomponente proporcionou a síntese de 25 pirróis 3-nitroalquil-*N*-substituídos com rendimentos de até 93%, demonstrando boa tolerância a efeito eletrônico. Essa abordagem se destaca por eliminar etapas desnecessárias de processamento e purificação, usando um catalisador barato, abundante e não tóxico, que pode ser reutilizado até cinco vezes. Além disso, o método desenvolvido possui alta eficiência atômica e utiliza etanol como solvente verde, tornando o processo mais benigno ao ambiente. No geral, essas inovações representam um grande passo na síntese de pirróis funcionalizados, além de abrir novas oportunidades para a aplicação do ANO como

um catalisador acessível e eficaz em química orgânica, contribuindo para práticas mais sustentáveis.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green Chemistry Theory and Practice**, Oxford University Press, New York, 1998.
2. ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, 39, 301–312, 2010.
3. COLGLAZIER, W. Sustainable Development Agenda: 2030. **Science**, 349, 1048–1050, 2015.
4. CIOC, R. C.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Multicomponent Reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis. **Green Chemistry**, 16, 2958–2975, 2014.
5. SINGH, M. S.; CHOWDHURY, S. Recent Developments in Solvent-Free Multicomponent Reactions: A Perfect Synergy for Eco-Compatible Organic Synthesis. **RSC Advances**, 2, 4547–4592, 2012.
6. LI PETRI, G.; SPANÒ, V.; SPATOLA, R.; HOLL, R.; RAIMONDI, M. V.; BARRAJA, P.; MONTALBANO, A. Bioactive Pyrrole-Based Compounds with Target Selectivity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 208, 112783, 2020.
7. JEELAN BASHA, N.; BASAVARAJIAH, S. M.; SHYAMSUNDER, K. Therapeutic Potential of Pyrrole and Pyrrolidine Analogs: An Update. **Molecular Diversity**, 26, 2915–2937, 2022.
8. ARI, M. M.; DASHTBIN, S.; GHASEMI, F.; SHAHROODIAN, S.; KIANI, P.; BAFANDEH, E.; DARBANDI, T.; GHANAVATI, R.; DARBANDI, A. Nitrofurantoin: properties and potential in treatment of urinary tract infection: a narrative review. **Frontiers in Cellular Infection Microbiology**, 13, 1148603, 2023.
9. NISHIWAKI, Y.; SAKAGUCHI, S.; ISHII, Y. An Efficient Nitration of Light Alkanes and the Alkyl Side-Chain of Aromatic Compounds with Nitrogen Dioxide and Nitric Acid Catalyzed by *N*-Hydroxyphthalimide. **The Journal of Organic Chemistry**, 67, 5663–5668, 2002.
10. BALLINI, R.; PALMIERI, A. **Nitroalkanes: Synthesis, Reactivity, and Applications**. Wiley-VCH GmbH, Weinheim, Germany, 2021.
11. FORTES, L.; MONTE, P. M.; DA SILVA A. P. P. M.; BARROS, J. C.; DA SILVA, T. L. Ammonium Niobium Oxalate (ANO). **SynOpen**, 5, 252-254, 2021.